

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

O Papel do Encerramento do Foramen Ovale Patente no AVC Criptogénico do Jovem

Martim Trovão Pereira Bastos

JUNHO'2018

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

O Papel do Encerramento do Foramen Ovale Patente no AVC Criptogénico do Jovem

Martim Trovão Pereira Bastos

Orientado por: Dr. João Manuel Madeira Lopes

JUNHO'2018

Resumo

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) é classificado como criptogénico quando não é identificada uma causa subjacente. Constitui uma situação frequente na prática clínica e é de particular relevância na população jovem, na qual tem uma maior incidência.

Com uma prevalência de 25 % na população geral e ainda superior na população jovem, o foramen ovale patente (FOP) foi proposto como causa de AVC pelo mecanismo de embolia paradoxal, isto é, a passagem de um êmbolo da circulação venosa para a arterial através de um *shunt* direito-esquerdo intracardíaco. Nos doentes com AVCi, o FOP é um achado frequentemente detectado por ecocardiografia transesofágica e tem ganho particular interesse por apresentar tratamento específico, nomeadamente através de encerramento percutâneo.

Todavia, os dados sobre as vantagens e indicações desta nova terapêutica têm sido contraditórios. Apesar do corpo de evidência observacional sugerir benefício associado ao encerramento percutâneo do FOP, os primeiros ensaios clínicos aleatorizados apenas conseguiram mostrar a sua vantagem em relação à terapêutica médica *standard* em doentes com aneurisma do septo interauricular ou FOP de grandes dimensões. Os ensaios mais recentes, seleccionando doentes e intervenções menos propensos a viés e utilizando um maior período de seguimento, vêm mostrar um benefício mais amplo desta abordagem terapêutica, criando a necessidade da elaboração de novas indicações específicas.

Palavras-Chave:

Foramen ovale patente, AVC criptogénico

Abstract

An ischemic stroke is classified as cryptogenic when an underlying cause is not identified. It is a frequent situation in clinical practice and is of particular relevance in the young population, in which it has a higher incidence.

With a prevalence of 25 % in the general population and even higher in the young population, patent foramen ovale (PFO) was proposed as a cause of stroke by the paradoxical embolism mechanism, that is, the passage of an embolus from the venous to the arterial circulation through an intracardiac right-to-left shunt. In patients with stroke, PFO is frequently detected by transesophageal echocardiography and has gained particular interest because it has a specific treatment, namely through percutaneous closure.

However, the data on the advantages and indications of these new therapies has been controversial. Although the body of observational evidence suggests benefit associated with percutaneous closure of PFO, early randomized clinical trials have only shown its advantage over standard medical therapy in patients with atrial septal aneurysm or a large PFO. More recent trials, selecting patients and interventions less prone to bias and using a longer follow-up period and, have shown a broader benefit of this therapeutic approach, creating the need for elaboration of new specific indications.

Key-Words:

Patent Foramen Ovale, Cryptogenic Stroke

“O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML”.

Índice

• Resumo	3
• Abstract	4
• Lista de Acrónimos	6
• Introdução e Objectivos	7
• Materiais e Métodos	8
• Contexto: Avanços no AVC Criptogénico.....	9
○ Novas definições	9
○ Novas classificações etiológicas	9
○ Nova entidade - ESUS.....	10
• O Papel do Foramen Ovale Patente.....	11
○ Introdução.....	11
○ Embolia Paradoxal.....	11
○ Diagnóstico.....	12
○ Achado causal ou casual?	13
• Reunindo a Evidência Sobre o Encerramento do FOP.....	14
○ Evidência Observacional	14
○ Ensaio Clínicos.....	14
○ Segurança.....	18
○ Directrizes	18
• Discussão	19
• Conclusão	22
• Agradecimentos	23
• Bibliografia.....	24

Lista de Acrónimos

AAS – Ácido acetilsalicílico

AHA – *American Heart Association*

AIT – Acidente Isquémico Transitório

ASA – *American Stroke Association*

ASI – Aneurisma do Septo Interauricular

AVC – Acidente Vascular Cerebral

AVCi – Acidente Vascular Cerebral Isquémico

DM – *Diabetes mellitus*

ETE – Ecocardiograma Transesofágico

ETT – Ecocardiograma Transtorácico

FA – Fibrilhação Auricular

FOP – Foramen Ovale Patente

HR – *Hazard Ratio*

HTA – Hipertensão Arterial

RM – Ressonância Magnética

RoPE – *Risk of Paradoxical Embolism*

SNC – Sistema Nervoso Central

TC – Tomografia Computorizada

TEV – Tromboembolismo Venoso

Introdução e Objectivos

Em Portugal, apesar da incidência de AVC ter vindo a diminuir, ocorrem 203 AVC's por 100 000 indivíduos por ano na população geral e 45 por 100 000 casos por ano em indivíduos com menos de 55 anos. [1] Actualmente, estima-se que cerca de 25 a 33 % dos AVC's permanecem sem causa determinada após investigação etiológica, sendo classificados como criptogénicos. [2, 3] Na população jovem (menos de 55 anos), o problema é de particular relevância, já que há uma menor prevalência de factores de risco convencionais e a proporção de AVCi considerados criptogénicos é de cerca de 50 %. [3, 4] Consequentemente, o AVCi criptogénico constitui um desafio clínico frequente, colocando dificuldades na sua abordagem diagnóstica, bem como na implementação de estratégias eficazes de prevenção secundária.

O FOP é uma anomalia cardíaca frequente e foi proposto como causa possível de AVC pelo mecanismo de embolia paradoxal. O seu interesse científico tem crescido no contexto do AVCi criptogénico do jovem, onde poderá constituir uma causa identificável e passível de terapêutica específica por encerramento percutâneo. Todavia, ainda não foi estabelecido um consenso sobre o papel efectivo do FOP no AVC criptogénico do jovem, o que condiciona a definição da pertinência do seu encerramento para a prevenção secundária de eventos cerebrovasculares.

Os objectivos deste trabalho são:

- Expor as definições, classificações e conceitos actualizados sobre AVCi criptogénico relevantes para definir o papel do FOP;
- Abordar a epidemiologia e modalidades diagnósticas e terapêuticas do FOP;
- Salientar os factores que dificultam na prática clínica estabelecer o seu papel e as soluções desenvolvidas;
- Rever a evidência disponível sobre o benefício da terapêutica específica do FOP.

Materiais e Métodos

O presente trabalho corresponde a uma revisão de artigos originais sobre a eficácia, segurança e pertinência do encerramento do FOP na prevenção secundária de eventos cerebrovasculares na população jovem.

A pesquisa foi realizada com recurso à base de dados *PubMed* até Fevereiro de 2018, através das seguintes palavras-chave: *patent foramen ovale, closure, stroke, cryptogenic*. Mais concretamente, foram encontrados um total de 4907 resultados para a pesquisa de *patent foramen ovale*, filtrados para um total de 770 resultados aplicando os filtros *closure* e *stroke*.

Dentro dos resultados encontrados, foram seleccionados apenas artigos originais, correspondentes a estudos observacionais, ensaios clínicos aleatorizados e controlados, meta-análises e directrizes actuais. A revisão deu maior ênfase a publicações referentes a ensaios clínicos de grande porte em comparação com a evidência observacional, tendo incidido sobre seis artigos respeitantes a cinco ensaios clínicos distintos. Adicionalmente, de entre várias meta-análises realizadas sobre o tema, foram seleccionadas as duas publicações mais recentes que analisaram separadamente a evidência observacional e a proveniente de ensaios clínicos.

Por fim, foi realizada uma pesquisa complementar na mesma base de dados utilizando as palavras-chave *cryptogenic stroke*, que encontrou um total de 1348 resultados, tendo sido seleccionados os artigos originais referentes a definições, classificações e características epidemiológicas de relevo para contextualizar a pesquisa anterior.

Contexto: Avanços no AVC Criptogénico

O aumento do conhecimento sobre a doença cerebrovascular tem permitido elaborar novas definições e classificações etiológicas de AVCi e reconhecer novas entidades clínicas entre os classificados como criptogénicos.

Novas Definições

Recentemente, um consenso da AHA e da ASA apresentou uma nova definição de AVCi, como um episódio de disfunção neurológica causado por um enfarte focal do SNC, isto é, uma zona de morte celular secundária a isquémia. Por contraste com definições anteriores, esta actualização amplia o conceito de AVCi aos casos em que se obtém evidência imagiológica de uma lesão isquémica num território vascular definido, compatível com a clínica, independentemente da duração dos sintomas, restringindo o conceito de AIT a um defeito neurológico de curta duração sem evidência de enfarte do SNC. [5]

Novas Classificações Etiológicas

A classificação TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (1993) categoriza a causa do AVCi num de 5 grupos: aterosclerose de grandes vasos, cardioembolismo, oclusão de pequenos vasos (ou lacunares), AVC's de outra causa determinada e de origem indeterminada. A última categoria é empregue latamente, englobando 3 situações distintas: a não identificação de uma etiologia provável após investigação extensiva, a descoberta de mais do que uma causa possível/provável e a realização de uma investigação incompleta negativa. [6] Todavia, com a evolução dos meios diagnósticos, ocorreu um expectável aumento da proporção de casos em que se encontram duas ou mais causas prováveis ou em que a investigação é considerada incompleta, o que levou a que se considerassem “de origem indeterminada” cerca de 40 % dos AVC's. [7]

Novas classificações vieram harmonizar a categorização etiológica, diminuindo os casos classificados como indeterminados. Primeiramente, a classificação SSS-TOAST (Stop Stroke Study-TOAST)/CSS (Causative Classification System) mantém as categorias etiológicas anteriores, introduzindo critérios objectivos para caracterizar o grau de certeza do diagnóstico. As situações em que não há causas encontradas são ditas

de “causa desconhecida”, subcategorizando-se em “embolismo criptogénico”, “AVC criptogénico de outra causa” e “avaliação incompleta”. [8, 9]

Posteriormente, a classificação ASCOD contempla a caracterização de cada doente para o conjunto de parâmetros A (aterotrombose), S (doença de pequenos vasos), C (origem cardíaca), O (outra origem) e D (dissecção arterial). Em cada grupo é atribuído um grau de causalidade, que pode ser, caso existam achados na investigação, de 1 (definitivamente uma causa potencial), 2 (causalidade incerta) ou 3 (causalidade improvável), e, caso não existam, 9 (investigação incompleta) ou 0 (investigação completa e exclusiva). Esta classificação restringe o conceito de criptogénico a uma classificação de 0 para todos os parâmetros A-S-C-O-D, ou seja, a uma investigação extensiva negativa, e exclui os outros casos previstos na classificação TOAST. [10]

Nova Entidade – AVC embólico de origem indeterminada (ESUS)

Em 2014, foi proposto o conceito de ESUS (*embolic stroke of undetermined source*) para reconceber, entre os AVC's considerados criptogénicos, os casos em que a investigação sugere uma origem principalmente embólica. Mais concretamente, correspondem aos AVC's não lacunares (superficiais ou profundos com mais de 1,5 cm de maior diâmetro), em que são excluídas estenose significativa dos vasos intra e extracranianos, causas *major* de cardioembolismo e outras causas específicas (ex: dissecção arterial, estado pró-trombótico). [11]

A identificação deste tipo de AVC favorece a realização de uma investigação etiológica mais extensa, dirigida a causas que possam requerer terapia específica, entre as quais se encontra o FOP.

O Papel do Foramen Ovale Patente

Introdução

O FOP corresponde a uma comunicação interauricular localizada ao nível da fossa oval, entre o *septum primum* e o *septum secundum*, que habitualmente se fundem após o nascimento. [12] Tem uma prevalência reportada de 25 % na população geral, sendo a anomalia cardíaca congénita mais frequente. Na população jovem, a sua prevalência é superior, nomeadamente de 34,3 % até aos 30 anos, 25,4 % entre os 30 e os 80 anos e de 20,2 % acima dos 80 anos. [13]

Apesar de a maioria dos portadores ser assintomática, o FOP tem vindo a ser associado a um aumento do risco de eventos cerebrovasculares. Com efeito, o FOP está presente em cerca de 40 % dos indivíduos com AVCi criptogénico *versus* 20 % dos com AVCi de causa conhecida. A associação entre FOP e AVC criptogénico foi particularmente significativa na população jovem, onde o FOP está presente em cerca de 56 % dos casos. [14]

Embolia Paradoxal

O FOP foi proposto como causa de AVC pelo mecanismo de embolia paradoxal, isto é, a passagem de um êmbolo da circulação venosa para a arterial, através de um *shunt* direito-esquerdo, causando posterior obstrução da circulação cerebral.

Esta hipótese foi corroborada por estudos que demonstraram que, nos doentes com tromboembolismo pulmonar, o FOP é um preditor independente de mortalidade intra-hospitalar, AVC e embolismo sistémico, e que, nos indivíduos com FOP e AVCi criptogénico, existe uma maior frequência de trombose venosa profunda pélvica, detectada por RM, na fase aguda, e uma maior incidência de TEV a longo prazo. [15, 16, 17, 29]

Diagnóstico

O FOP pode ser identificado com recurso a exames imagiológicos, nomeadamente ecocardiografia transtorácica e transesofágica e doppler transcraniano.

O ETT pode sugerir a presença de FOP pela detecção de um *shunt* direito-esquerdo, através da realização de um estudo com contraste salino agitado. O *shunt* é revelado pela passagem de bolhas da aurícula direita para a esquerda, medida pelo número de microbolhas visualizadas na aurícula esquerda durante os 3 ciclos cardíacos após a sua detecção na aurícula direita. Por aumentar a pressão na aurícula direita, a manobra de Valsalva pode tornar o *shunt* mais evidente. Apesar de apresentar uma elevada especificidade, o ETT apresenta baixa sensibilidade (46 %) para a detecção do FOP, pelo que não deve ser utilizado como teste de exclusão. [18]

O ETE é considerado um exame útil para estudo de anomalias estruturais auriculares, incluindo o FOP, na medida em que permite uma boa caracterização da anatomia do septo interauricular, apresentando uma sensibilidade de 89 % para a detecção do FOP. Adicionalmente, permite a sua distinção de outros defeitos do septo, a caracterização anatómica e a identificação de defeitos associados, como o ASI. Tal como o ETT, o ETE permite quantificar o tamanho do *shunt* através de estudo com contraste. [19]

O doppler transcraniano com estudo de bolhas, através de ecografia das artérias cerebrais médias com a administração de contraste, é um exame de alta sensibilidade para a detecção de *shunt* direito-esquerdo. Apesar de não confirmar uma origem cardíaca do *shunt*, este método tem sido considerado complementar ao ETT na identificação do FOP. [20]

Significado: factor causal ou casual?

Na prática clínica, existem factores que dificultam o estabelecimento de uma relação causal definitiva entre o FOP e o AVCi. Por um lado, a elevada prevalência do FOP como achado inocente em autópsias leva a que até um terço dos FOP's identificados na investigação de AVCi criptogénico possam corresponder a achados acidentais. [13] Por outro lado, a recorrência anual média de AVCi criptogénico em indivíduos com FOP sob terapêutica médica é relativamente baixa (2 %). [21, 22] Assim, torna-se necessário definir critérios que permitam discernir, para cada doente, a probabilidade de o AVCi *índex* ser causado pelo FOP e, por inerência, a pertinência do seu encerramento.

Determinadas características do FOP, como a presença de um ASI ou um *shunt* de grandes dimensões, foram associadas a um risco aumentado. O ASI é uma anomalia cardíaca congénita caracterizada por um *septum primum* redundante e móvel, definindo-se ecocardiograficamente por uma excursão total do septo interauricular superior a 10-15 mm. [22] Nos indivíduos com menos de 55 anos, uma excursão septal superior a 10 mm está associada a um aumento sinérgico do risco de AVCi e a uma baixa probabilidade (4 %) de o FOP ser acidental. [14]

Recentemente, foi elaborado o *score* RoPE, com base nas características do doente associadas a maior risco de recorrência de AVCi atribuível ao FOP. Favorecem a relação causal entre o FOP e o AVCi a idade jovem, a ausência de factores de risco cardiovasculares (HTA, DM e tabagismo), a ausência de eventos cerebrovasculares prévios e uma topografia cortical do enfarte. Nos indivíduos com *scores* mais altos (7-10), o FOP tem maior probabilidade de ser causa do AVC e, como tal, observa-se um menor risco de AVC recorrente (2-6 % aos 2 anos), enquanto que nos indivíduos com *scores* mais baixos (1-3), o risco de recorrência é francamente superior (20 %), sugerindo a presença de outras causas. [24]

Reunindo a Evidência Sobre o Encerramento do FOP

Evidência Observacional

A evidência sobre a eficácia relativa das diferentes modalidades terapêuticas do FOP na prevenção secundária de eventos cerebrovasculares foi primeiramente reunida por uma grande variedade de estudos observacionais.

Uma meta-análise reunindo um total de 48 estudos observacionais publicados a partir dos anos 90 do século passado, comparou o tratamento do FOP com antiagregantes plaquetários, anticoagulantes orais e encerramento percutâneo. A incidência de AVC/AIT recorrente foi significativamente menor nos doentes tratados com encerramento em comparação com os tratados medicamente (0,76 *versus* 4,39 eventos/100 pacientes-ano). Nos doentes tratados medicamente, a incidência de eventos neurológicos recorrentes foi menor nos casos tratados com anticoagulantes em relação aos medicados com antiagregantes (HR 0.58). Nos indivíduos com FOP associado a ASI, o encerramento percutâneo associou-se a uma recorrência de AVC/AIT semelhante à dos doentes com FOP sem ASI e substancialmente menor do que a dos tratados medicamente. [25]

Ensaio Clínicos

A partir de 2012, foram publicados resultados de 5 ensaios clínicos avaliando a eficácia relativa do encerramento do FOP em indivíduos jovens (menos de 60 anos) com um primeiro AVCi considerado criptogénico.

Os primeiros estudos publicados não conseguiram mostrar benefício estatisticamente significativo do encerramento do FOP. Primeiramente, o ensaio CLOSURE 1 comparou o encerramento percutâneo do FOP pelo dispositivo STARFlex com terapêutica antiagregante plaquetária ou anticoagulante oral isoladas. Ao fim de um período de seguimento de 2 anos, o ensaio não encontrou diferença estatisticamente significativa entre as duas intervenções na recorrência de AVC ou AIT. Seguiu-se o ensaio PC, que aleatorizou um total de 414 doentes para oclusão do FOP por dispositivo Amplatzer associado a terapêutica antiagregante *versus* terapia antitrombótica isolada. Da mesma forma, o estudo não conseguiu demonstrar maior eficácia do encerramento ao longo de um período médio de seguimento de 4 anos. Os resultados do primeiro ensaio foram questionados pela curta duração do seguimento e pelas baixas taxas de

sucesso no encerramento (86 %) e elevada incidência de complicações (trombose e FA) associadas ao dispositivo. O segundo estudo foi limitado pela pequena população utilizada e baixa incidência de eventos. [26, 27]

O estudo RESPECT diferiu dos anteriores por excluir AIT, como definido pelas AHA/ASA, dos seus critérios de inclusão e *endpoints* primários, bem como por não incluir doentes com AVC com características sugestivas de doença de pequenos vasos. O estudo comparou a realização de terapia antitrombótica isolada com o encerramento do FOP com dispositivo Amplatzer. Numa análise *intention-to-treat*, o estudo não conseguiu mostrar uma maior eficácia estatisticamente significativa da oclusão do FOP pelo dispositivo. Porém, análises de subgrupos concluíram que os doentes com FOP de grandes dimensões ou com ASI associado beneficiam particularmente da terapêutica de encerramento. [28]

Recentemente, foram publicados resultados actualizados do estudo RESPECT após um período de seguimento médio de 5,9 anos. No tocante à eficácia relativa do procedimento, uma análise que excluiu eventos considerados não relacionados com FOP, mediante aplicação dos critérios ASCOD, demonstrou uma diminuição do risco a longo prazo estatisticamente significativa com o encerramento do FOP. O benefício do encerramento foi maior nos subgrupos anteriormente mencionados, bem como nos participantes cuja terapêutica médica alternativa planeada correspondesse a antiagregação em vez de anticoagulação. [29]

O estudo REDUCE foi realizado com o intuito de comparar o encerramento do FOP combinado com terapêutica antiagregante *versus* antiagregação isolada. Seguiu durante um período mínimo de 2 anos um total de 664 doentes com AVC criptogénico e FOP, 81 % dos quais com *shunt* moderado ou grande (≥ 6 bolhas), excluindo casos com enfarte cerebral de características lacunares, participantes com indicação específica para anticoagulação ou com HTA e DM descontroladas. O grupo do encerramento associado a terapêutica antiagregante apresentou uma recorrência de AVC isquémico de 0,39 por 100 pacientes-ano, significativamente inferior à do grupo de terapia antiagregante isolada (com 1,71 por 100 pacientes-ano). [30]

O ensaio CLOSE estudou especificamente indivíduos com FOP associado a ASI (excursão do *septum primum* superior a 10 mm em ETE) ou com *shunt* de grandes dimensões (30 ou mais microbolhas), comparando três intervenções: encerramento do FOP associado a antiagregação, terapia antiagregante isolada e terapêutica com anticoagulantes orais. Não tendo ocorrido nenhum evento no grupo do encerramento, ocorreram 14 AVCi recorrentes no grupo de antiagregação isolada, todos não atribuíveis a outras causas que não o FOP e a maioria (64 %) nos doentes com ASI, o que demonstra uma diminuição de risco significativa, sendo o número de doentes necessários tratar de 20 para prevenir um AVCi recorrente ao longo de 5 anos. O estudo não teve capacidade de detectar diferença entre terapia anticoagulante ou antiagregante. [29, 30, 31]

Uma meta-análise recente, reunindo o conjunto de ensaios clínicos realizados, demonstrou uma diminuição de risco de recorrência de AVCi de cerca de 50 % nos doentes que realizam encerramento em comparação com os que realizam terapêutica antiagregante isolada. Adicionalmente, o risco foi particularmente diminuído nos indivíduos com menos de 45 anos e no sexo masculino. Nos indivíduos com *shunt* de grandes dimensões (> 20-30 bolhas), houve uma diminuição de risco relativo de cerca de 65 %, sendo que nos casos sem *shunt* ou com *shunt* de pequenas dimensões não se encontrou uma diminuição estatisticamente significativa. Por fim, não foi demonstrada uma diminuição de risco significativa com encerramento nos indivíduos cujo esquema terapêutico incluísse anticoagulação. [32]

Ensaio	Número de Doentes	Evento Índice	Seguimento Médio	Intervenções Comparadas	Endpoints Primários	HR	P-Value
<u>CLOSURE 1</u> (2012)	909	AVCi e/ou AIT criptogénicos	2 anos	Encerramento com StarFlex + Antiagregação (2 anos) Varfarina ou AAS	Composto de: • AIT e/ou AVC recorrente • Morte no primeiro mês • Morte de causa neurológica	0,78	0,37
<u>PC</u> (2013)	414	AVC e/ou AIT criptogénicos	4 anos	Encerramento com Amplatzer + Antiagregação (6 meses) Pelo menos 1 fármaco antitrombótico	Composto de: • AVC • AIT • Eventos embólicos • Morte	0,63	0,34
<u>RESPECT</u> (2013)	980	AVC criptogénico	2,1 anos	Encerramento com Amplatzer + Antiagregação (mais de 6 meses) Antiagregante (AAS, Clopidogrel, Dipiridamol) Ou Varfarina	Composto de: • AVC fatal • AVC não fatal • Morte precoce	<i>Intention-to-Treat</i> 0,49	0,08
						<i>Per-Protocol</i> 0,37	0,03
						<i>As Treated</i> 0,27	0,007
<u>RESPECT</u> (2017)	=	=	5,9 anos	=	=	0,38	0,007
<u>REDUCE</u> (2017)	664	AVC criptogénico	3,2 anos	Encerramento + Antiagregação Antiagregação isolada	AVC recorrente	0,23	0,02
<u>CLOSE</u> (2017)	663	AVC criptogénico + FOP de grandes dimensões ou com ASI	5,9 anos	Encerramento + Antiagregação Antiagregação Anticoagulação	AVC recorrente	0,03	<0,001

Tabela 1: Sistematização dos ensaios clínicos realizados sobre o encerramento do FOP.

Segurança

As complicações *major* peri-procedimento do encerramento do FOP são raras, com uma incidência cumulativa estimada de 1,1 % (tamponamento cardíaco, perfuração miocárdica, AVC, trombose do dispositivo, arritmias auriculares, entre outras) e foram associadas a operadores com menor experiência. [32, 33]

Nos ensaios clínicos, foi aparente um aumento de risco de FA no grupo de encerramento do FOP (4,1 %) em comparação com o grupo de terapêutica médica (0,6 %). Não obstante, o aumento de arritmias auriculares foi um efeito essencialmente restrito ao período peri-procedimento, com resolução breve, não se demonstrando diferenças na sua incidência a longo prazo entre os dois grupos. [29, 30, 32]

No estudo RESPECT, foi evidenciado um risco aumentado de TEV no grupo do encerramento (0,41 – 0,16 % *versus* 0,16 – 0,04 %). Não obstante, o aumento de risco foi demonstrado nos dois grupos, salientando um aumento de risco de eventos tromboembólicos em doentes com AVCi criptogénico, que não é reduzido pelo encerramento. Por contraste, a utilização de varfarina no grupo da terapêutica médica pode ter tido efeito na prevenção de TEV. Por outro lado, não houve uma relação temporal forte entre os acontecimentos, com a maioria dos eventos a ocorrer após mais de um ano do procedimento. [38] Por fim, a incidência de TEV foi mais pronunciada em indivíduos com história de TEV prévio (4 % do total), que foram responsáveis por 25 % dos casos. [29]

Directrizes

De acordo com as directrizes mais recentes, o tratamento recomendado para doentes com AVC criptogénico e FOP que não tenham uma indicação para anticoagulação, consiste em terapia antiagregante. Em doentes que adicionalmente se apresentem com uma fonte venosa de embolismo, a anticoagulação poderá estar indicada em função das características do enfarte cerebral e, quando contra-indicada, a colocação de um filtro na veia cava inferior corresponde a uma hipótese alternativa a ponderar. O encerramento do FOP pode ser recomendado fora de estudos clínicos em situações raras, nomeadamente, a recorrência de AVCi em indivíduos sob terapêutica médica correcta e sem causa alternativa ao FOP ou em doentes com TVP com elevado risco de recorrência. [33, 34]

Discussão

A significância do FOP nos doentes com AVCi criptogénico tem sido motivo de controvérsia ao longo das últimas décadas, pela heterogeneidade entre os resultados da diferente evidência. Assim, a análise dos factores subjacentes à disparidade dos resultados é fundamental para a correcta aplicação clínica da evidência produzida.

Tendo em conta a baixa recorrência de AVC em doentes com FOP medicamente tratados, a heterogeneidade de períodos de seguimento e do número de doentes incluídos podem ter contribuído para os diferentes resultados. De maior relevância na prática clínica, a possibilidade do FOP ser um achado accidental em doentes com AVCi de outra causa pode explicar os resultados variáveis do encerramento do FOP, em função dos diferentes critérios de inclusão utilizados. Mais concretamente, a evidência científica disponível sugere que a eficácia do encerramento do FOP na prevenção secundária de AVCi depende da sua aplicação no contexto clínico certo, atendendo às características do evento cerebrovascular, do doente e do FOP.

Caraterísticas do Evento Cerebrovascular

Os ensaios com resultados negativos para o encerramento do FOP incluíram doentes cujo evento *index* fosse um AIT e consideraram o AIT recorrente como um *endpoint* primário, com o objectivo de aumentar o número de doentes recrutados e de eventos registados. Porém, no estudo PC Trial, foi evidenciado um “efeito dilucional” da inclusão de AIT nos resultados, dada a diminuição de risco com o encerramento ser maior para os AVC’s e atenuada para os AIT’s. [27] No estudo CLOSURE 1, o AIT como evento *index* foi preditor de novos AIT’s, mas não de AVC. Efectivamente, o AIT corresponde a um diagnóstico de difícil objectivação, à luz da ausência de achados imagiológicos de isquémia, o que pode ter levado à inclusão de doentes com sintomas neurológicos transitórios de outra causa (como aura ou convulsões). [36]

Adicionalmente, no estudo CLOSURE 1, foram encontradas lacunas em 18 % dos participantes avaliados por RM, sugerindo um maior risco de doença dos pequenos vasos. Tendo em conta que o encerramento do FOP é dirigido apenas à prevenção da embolia paradoxal, o seu benefício relativo pode ter sido subestimado pela inclusão de doentes com factores de risco para AVC de outra etiologia. [37]

Assim, o benefício do encerramento do FOP parece assentar na selecção de doentes com clínica neurológica de causa isquémica comprovada e na exclusão de etiologias de isquémia alternativas à embolia paradoxal.

Caraterísticas do Doente

Na avaliação do benefício individual do encerramento do FOP, devem considerar-se a idade, os factores de risco cardiovasculares e as preferências do doente.

A evidência favorecendo o encerramento do FOP diz essencialmente respeito a doentes de 18 a 60 anos de idade. O papel etiológico do FOP no AVC em doentes mais velhos permanece incerto e o benefício do encerramento poderá ser comprometido por um maior risco de AVC de outra etiologia.

A presença de factores de risco cardiovasculares diminui a probabilidade do AVC *index* ser causado pelo FOP e aumenta o risco de recorrência de AVCi, tornando mais discutível o benefício real do encerramento do FOP. No estudo RESPECT, ao contrário do CLOSURE 1, a presença de DM ou HTA não controladas constituiu critério de exclusão, tendo sido a avaliação destes factores de risco realizada em todos os participantes. [39, 29] Com efeito, no estudo CLOSURE 1, a pequena percentagem (14 %) dos participantes com AVCi com menor probabilidade de ser causado pelo FOP (RoPE menor ou igual a 5), foi responsável por 37 % dos eventos registados, sendo que os factores de risco cardiovasculares foram preditores de eventos recorrentes. [36] O ensaio REDUCE foi capaz de mostrar benefício relativo do encerramento do FOP num período de seguimento inferior ao RESPECT, diferindo por incluir terapia antiagregante durante pelo menos dois anos no grupo de encerramento, o que permitiu realizar prevenção secundária de eventos recorrentes de outras etiologias. [32]

Os benefícios e riscos associados às diferentes modalidades terapêuticas deverão ser discutidos com o doente. Na população jovem, uma vantagem equacionável do encerramento do FOP consiste no seu potencial efeito de protecção duradoura e na diminuição da necessidade de realização de terapêutica antitrombótica crónica.

Caraterísticas do FOP

Um *shunt* direito-esquerdo de grandes dimensões e a presença de ASI foram associados a um maior risco de recorrência de AVCi em estudos epidemiológicos e a um maior benefício relativo do encerramento, primeiramente demonstrado no estudo RESPECT e posteriormente reforçado pelo estudo CLOSE. O primeiro sugeriu uma diminuição do risco três a quatro vezes superior com o encerramento do FOP em comparação com a terapêutica antitrombótica. [34] O segundo conseguiu demonstrar, com elevada significância estatística, um benefício relativo ainda superior do encerramento do FOP, o que pode estar relacionado com o facto de se ter focado directamente neste tipo de doentes e comparado o encerramento com a terapia antiagregante e não com terapêutica anticoagulante. O benefício do encerramento do FOP com características de alto risco em comparação com terapêutica médica, em indivíduos com idades entre 18 e 80 anos, está a ser estudado actualmente no ensaio DEFENSE-PRO. [39]

Necessidade de Novas Directrizes e Princípios-Chave da Selecção

As directrizes mais actuais sobre o tratamento dos doentes com AVCi e FOP consideram apenas os estudos publicados antes de 2017 e apenas sugerem o encerramento do FOP em situações clínicas muito restritas. Não obstante, a evidência científica mais recente sugere um benefício mais extenso do encerramento do FOP, que assenta na selecção criteriosa dos doentes que possam beneficiar de terapêutica específica. Por um lado, a exclusão de outros factores de risco para AVCi recorrente em doentes com FOP, identifica doentes de baixo risco, que poderá ser reduzido ainda mais com o encerramento. Por outro lado, a identificação de doentes com FOP com características associadas a um alto risco de recorrência pode ajudar a seleccionar os doentes com maior necessidade de terapêutica específica. A abordagem multidisciplinar na selecção dos doentes com FOP com indicação para encerramento parece estar associada a bons resultados a longo-prazo. [40, 41]

Limitações Actuais e Passos Futuros

A evidência acumulada é conclusiva quanto a um maior benefício relativo do encerramento do FOP em comparação com terapia antiagregante isolada na prevenção de AVCi recorrente em indivíduos jovens. No entanto, várias questões permanecem por ser respondidas:

- Qual a pertinência do encerramento do FOP em indivíduos com mais de 60 anos ou em indivíduos que se manifestam com AIT?
- Poderão os doentes que se apresentam com FOP de alto risco e uma causa alternativa de AVC beneficiar do encerramento?
- Qual o papel do tratamento com anticoagulantes nos doentes com AVCi e FOP?
- Qual a duração adequada da terapêutica antiagregante após o encerramento?
- Qual a relevância clínica e a abordagem adequada da FA pós-encerramento?

O benefício terapêutico do encerramento do FOP também foi sugerido e tem sido estudado em outras doenças, das quais se destacam patologias associadas a um aumento de risco para AVCi, como a enxaqueca com aura e a síndrome da apneia obstrutiva do sono. [42, 43]

Conclusão

O FOP é uma causa reconhecida de AVC isquémico na população jovem e é passível de tratamento específico eficaz por encerramento percutâneo. A eficácia relativa do encerramento não é linear, dado que a elevada prevalência do FOP como um achado casual dificulta o estabelecimento da sua pertinência na prática clínica. A evidência científica mais recente sugere que a exclusão extensiva de factores de risco para AVCi recorrente de outra causa e a inclusão de doentes com FOP com características de alto risco permitem discernir entre os doentes que beneficiarão ou não do encerramento. Esta nova informação poderá servir de base para uma recomendação mais abrangente e fundamentada do encerramento do FOP nos doentes jovens com AVCi criptogénico e FOP.

Agradecimentos

Ao Dr. João Madeira Lopes, pela total disponibilidade e empenho com que orientou este trabalho e pelo muito que me ensinou e contribuiu para a minha formação médica.

Ao Professor Doutor Rui Victorino, agradeço a oportunidade de escrever este trabalho e a forma como construtivamente me aconselhou em relação ao mesmo.

Aos meus pais, pelo amor e apoio que me deram, por serem o melhor exemplo que poderia ter, por me incentivarem a tentar voar sempre mais alto e por estarem sempre lá no caso de cair.

Bibliografia

- 1- Correia, M., Magalhães, R., Felgueiras R. et al. (2017) Changes in Stroke Incidence, Outcome, and Associated Factors in Porto between 1998 and 2011. *International Journal of Stroke* 12(2):169–79.
- 2- Li, Linxin, Yiin, G.S., Geraghty, O. C. et al. (2015) Incidence, Outcome, Risk Factors, and Long-Term Prognosis of Cryptogenic Transient Ischaemic Attack and Ischaemic Stroke: A Population-Based Study. *The Lancet Neurology* 14(9):903–13.
- 3- Saver, Jeffrey L. (2016) Cryptogenic Stroke. *New England Journal of Medicine* 374(21):2065–74.
- 4- Putaala, J., Metso, A., Metso, T. et al. (2009) Analysis of 1008 Consecutive Patients Aged 15 to 49 with First-Ever Ischemic Stroke the Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke* 40(4):1195–1203.
- 5- Sacco, R. L., Kasner, S., Broderick, J. et al. (2013) An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke* 44(7):2064 LP-2089.
- 6- Adams, H., Bendixen, B. H., Kapelle, L. J. et al. (1993) Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 23(1):35–41.
- 7- Wolf, M. E., T. Sauer, A. Alonso, and M. G. Hennerici. et al. (2012) Comparison of the New ASCO Classification with the TOAST Classification in a Population with Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neurology* 259(7):1284–89
- 8- Ay, H. Furie, K. L., Singhal, A. et al. (2005) An Evidence-Based Causative Classification System for Acute Ischemic Stroke. *Annals of Neurology* 58(5):688–97.
- 9- Arsava, E. M., Ballabio, E., Benner, T. et al. (2010) The Causative Classification of Stroke System: An International Reliability and Optimization Study. *Neurology* 75(14):1277–84.

- 10- Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Caplan, L. et al. (2013) The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping).” *Cerebrovascular Diseases* 36(1):1–5.
- 11- Hart, R. G., Diener, H., Coutts, S., et al. (2014) Embolic Strokes of Undetermined Source: The Case for a New Clinical Construct.” *The Lancet Neurology* 13(4):429–38.
- 12- Gary D. Webb, Jeffrey F. Smallhorn, Judith Therrien, and Andrew N. Redington, “Congenital Heart Disease” In: Braunwald’s Heart Disease: A Text Book of Cardiovascular Medicine, 10th Edition, Elsevier, 1409-1410
- 13- Hagen P. T., Scholz D. G. , Edwards W. D. (1984) Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17–20.
- 14- Isheikh-Ali, Alawi A., Thaler D., Kent D. et al. (2009) Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke. *Stroke* 40(7):2349 LP-2355.
- 15- Konstantinides S., Geibel A., Kasper W., et al. (1998) Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*; 97:1946–1951.
- 16- Cramer S. C., Rordorf G., Maki J.H. et al. (2004) Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke* 2004;35:46–50
- 17- Osgood M., Budman E., Carandang R., et al. (2015) Prevalence of Pelvic Vein Pathology in Patients with Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale Undergoing MRV Pelvis. *Cerebrovascular Diseases* 39(3–4):216–23.

- 18- Mojadidi M., Winoker J., Roberts S. et al. (2014) Accuracy of Conventional Transthoracic Echocardiography for the Diagnosis of Intracardiac Right-to-Left Shunt: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Echocardiography* 31(9):1036–48.
- 19- Katsanos, A., Giannopoulos S. Frogoudaki A. et al. (2016) The Diagnostic Yield of Transesophageal Echocardiography in Patients with Cryptogenic Cerebral Ischaemia: A Meta-Analysis. *European Journal of Neurology* 23(3):569–79
- 20- Mojadidi, M.K., Roberts, S. C., Winoker J. S. et al. (2014) Accuracy of Transcranial Doppler for the Diagnosis of Intracardiac Right-to-Left Shunt: A Bivariate Meta-Analysis of Prospective Studies. *JACC: Cardiovascular Imaging* 7(3):236–50
- 21- Almekhlafi, M. A., Wilton S., Rabi D. et al. (2009) Recurrent Cerebral Ischemia in Medically Treated Patent Foramen Ovale. *Neurology* 73(2):89 LP-97.
- 22- Kent, D. et al. (2011) Recurrent Cerebral Ischemia in Medically Treated Patent Foramen Ovale: A Meta-Analysis. *Neurology* 77(3):301 LP-302.
- 23- Pearson A. C., Nagelhout, D., Castello R. et al. (1991) Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* ;18:1223–1229.
- 24- Kent D., Ruthazer R., Weimas C. et al. (2013) An Index to Identify Stroke-Related vs Incidental Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke. *Neurology* 81(7):619–25
- 25- Agarwal, S., Bajaj N., Kumbhani, D. et al. (2012) Meta-Analysis of Transcatheter Closure versus Medical Therapy for Patent Foramen Ovale in Prevention of Recurrent Neurological Events after Presumed Paradoxical Embolism. *JACC: Cardiovascular Interventions* 5(7):777–89.
- 26- Furlan, A. J., Reisman M., Massaro J. et al. (2012) Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale. *The New England Journal of Medicine* 366(11):991–99.

- 27- Meier, B., Kalesan B., Mattle H., et al. (2013) Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism. *New England Journal of Medicine* 368(12):1083–91.
- 28- Carroll, J., Saver J., Thaler D. et al. (2013) Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke. *New England Journal of Medicine* 368(12):1092–1100.
- 29- Carroll, J., Saver J., Thaler D et al. (2017) Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *New England Journal of Medicine* 377(11):1022–32.
- 30- Søndergaard, L., Kasner, S., Rhodes J. et al. (2017) Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *New England Journal of Medicine* 377(11):1033–42.
- 31- Mas, J., Derumeaux, G., Guilon, B. et al. (2017) Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *New England Journal of Medicine* 377(11):1011–21.
- 32- Abo-salem, E., Chaitman, B., Helmy, T. et al. (2018) Patent Foramen Ovale Closure versus Medical Therapy in Cases with Cryptogenic Stroke, Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Neurology* (123456789).
- 33- Abaci A., Unlu A., Alsancak Y. et al. (2013) Short and Long Term Complications of Device Closure of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: Meta-Analysis of 28,142 Patients from 203 Studies *Catheter Cardiovascular Interventions* 1;82(7):1123-38.
- 34- Kernan, Walter N. et al. (2014) Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.

- 35- Gronseth, Gary, David M. Kent, and Lee Rosterman. (2016) Practice Advisory : Recurrent Stroke with Patent Foramen Ovale (Update of Practice Parameter) Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology.” *Neurology* 1–8.
- 36- Elmariah, S., Furlan, A., Reisman, M. et al. (2014) Predictors of Recurrent Events in Patients with Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale within the CLOSURE I (Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients with a Stroke And/or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embol) *JACC: Cardiovascular Interventions* 7(8):913–20
- 37- Thaler, David E. and Andreas Wahl (2012) Critique of Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale: The Hole Truth? *Stroke* 43(11):3147–49.
- 38- St. Jude Medical, Inc. Circulatory System Device Panel, (2016) AMPLATZER™ PFO Occluder for the Prevention of Recurrent Ischemic Stroke 1-123
- 39- Furlan, A., Reisman M., Massaro, J. et al. (2010) Study Design of the CLOSURE I Trial: A Prospective, Multicenter, Randomized, Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the STARFlex Septal Closure System versus Best Medical Therapy in Patients with Stroke or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a Patent Foramen Ovale.” *Stroke* 41(12):2872–83.
- 40- Davies et al.(2017) Multidisciplinary Assessment in Optimising Results of Percutaneous Patent Foramen Ovale Closure, Heart, Lung and Circulation , Volume 26 , Issue 3 , 246 – 250
- 41- He, L., Cheng, G., Du, Y (2017) Multidisciplinary Assessment of PFO with Substantial Right-to-Left Shunting and Medium-Term Follow-up after PFO Device Closure: A Single-Center Experience.” *Journal of Interventional Cardiology* 30(4):362–67

- 42-Rimoldi, S., Ott, S., Rexhag, E. et al. (2015) Patent Foramen Ovale Closure in Obstructive Sleep Apnea Improves Blood Pressure and Cardiovascular Function Novelty and Significance.” *Hypertension* 66(5):1050–57.
- 43-Shi, Y., Lv, J., Han, X. et al. (2017) Migraine and Percutaneous Patent Foramen Ovale Closure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 17(1):203.